

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098625 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B29C 45/00**,
47/76 // B29K 33:00

Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). **SCHIKOWSKY, Hartmut** [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64283 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05041

(74) Anwalt: **GOTTSCHALK, Michael**; Röhm GmbH & Co. KG, IP Management, Patente, Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2002 (08.05.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 27 134.4 5. Juni 2001 (05.06.2001) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR INJECTION MOULDING MOULDED BODIES CONSISTING OF (METH)ACRYLATE COPOLYMERS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUM SPRITZGIESSEN VON FORMKÖRPERN AUS (METH)ACRYLAT-COPOLYMEREN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing moulded bodies by means of injection moulding, comprising the following steps: a) a (meth)acrylate copolymer, consisting of between 85 and 98 wt. % of radically polymerised C1 to C4 alkyl esters of the acrylic or methacrylic acid and between 15 and 2 wt. % of (meth)acrylate monomers having a quaternary ammonium group in the alkyl radical, is melted and mixed with between 10 and 25 wt. % of a plasticizer, between 10 and 50 wt. % of an anti-adhesive agent, and/or between 0.1 and 3 wt. % of a parting agent, and optionally other pharmaceutically standard additives or auxiliary agents and/or a pharmaceutical active ingredient; b) the mixture is degassed at temperatures of at least 120 °C, whereby the content of low-boiling constituents is reduced to, at the highest, 0.5 wt. %, with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C; and c) the degassed mixture is injected at a temperature of between 80 and 160 °C in the mould of an injection moulding unit and the moulded body obtained is removed from the mould.

A1

WO 02/098625

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguss mit den Verfahrensschritten a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.- % radikalisch polymerisierten C1-bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.- % (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.- % eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.- % eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.- % eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem pharmazeutischen Wirkstoff, b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.- % gesenkt wird und c) Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgussanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

VERFAHREN ZUM SPRITZGIESSEN VON FORMKÖRPERN AUS (METH) ACRYLAT-COPOLYMEREN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß, die Formkörper selbst.

Stand der Technik

(Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit quaternären Ammoniumgruppen, z. B. Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid, enthalten und deren Verwendung für retardierende Arzneimittelüberzüge sind seit langem bekannt (z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751). Die Verarbeitung erfolgt in organischer Lösung oder als wässrige Dispersion z. B. durch Sprühen auf Arzneimittelkerne oder auch ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Fließmitteln durch Aufbringen in der Schmelze (s. EP-A 0 727 205).

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmabsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzgußwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung

niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgußverarbeitung sind nicht offenbart.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, die bekannten (Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit quaternäre Ammoniumgruppen enthalten im Spritzgußverfahren zu verarbeiten. Auf diese Weise sollen Formkörper erhalten werden, die retardierende Eigenschaften aufweisen und hohen mechanischen Anforderungen genügen und daher z. B. als Kapseln (Steckkapseln), die als Behältnisse für pelletierte pharmazeutische Wirkstoffe dienen, verwendet werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

- a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,

- b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und
- c) Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahren sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die hohen mechanischen Anforderungen genügen.

Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte a), b) und c).

Verfahrensschritt a)

Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,

Die Angaben in Gew.-% beziehen sich dabei jeweils auf das (Meth)acrylat-Copolymere. Das Aufschmelzen des (Meth)acrylat-Copolymeren, das in Granulat- oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von etwa 70 bis 140 °C. Dabei können Trockenstellmittel und/oder Trennmittel und der Weichmacher gleichzeitig oder nacheinander in beliebiger Reihenfolge eingearbeitet werden. Dies gilt auch für gegebenenfalls enthaltene weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe oder Additive und den gegebenenfalls enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff.

Das (Meth)acrylat-Copolymer

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomerengemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (Typ EUDRAGIT® RS).

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid (Typ EUDRAGIT® RL).

Mischungen

Das Meth)acrylat-Copolymer liegt in Mischung mit einem Weichmacher und entweder einem Trockenstellmittel und/oder einem Trennmittel vor. Es können zusätzlich in an sich bekannter Weise können weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe und/oder ein pharmazeutischer Wirkstoff enthalten sein.

Der Zusatz von Weichmacher bewirkt eine geringere Sprödigkeit der Formkörper. Dadurch reduziert sich der Anteil gebrochener Formkörper nach Entformung. Ohne Weichmacher liegt der Anteil einwandfrei entnommener Formkörper bei den meisten Mischungen in der Regel bei in etwa 85 %. Mit Weichmacherzusatz kann der Anteil an Entformungsbruch reduziert werden, so daß die Ausbeuten insgesamt meist auf 95 bis 100 % gesteigert werden können.

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 10 und 25, bevorzugt 12 bis 22, besonders bevorzugt 12 bis 18 Gew.-% .-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Trockenstellmittel (Antihhaftmittel):

Trockenstellmittel können in der Mischung alleine oder zusammen mit Trennmitteln vorliegen. Trockenstellmittel in der Mischung haben folgende Eigenschaften: Sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser

Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten. Trockenstellmittel (Antihafmittel) können in einer Menge können in einer Menge von 1 bis 50, bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Copolymeren hinzugefügt werden.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Trennmittel (Formtrennmittel)

Trennmittel (Formtrennmittel) können in der Mischung alleine oder zusammen mit Trockenstellmitteln vorliegen. Trennmittel (Formtrennmittel) müssen in einer Menge können in einer Menge von 0,1 bis 3, bevorzugt 0,2 bis 2,5 Gew.-% bezogen auf das Copolymeren hinzugefügt werden.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugoberfläche, in dem das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch nicht deformiert sind. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw. Unverträglichkeit tritt beim Einspritzen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, soll der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamiden, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachse und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat,

Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Stearinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Additive oder Hilfsstoffe

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% von in der pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann..

Als weitere Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung sind z. B. auch Polymere zu vertreten. Die Mischung kann 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein, weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%, insbesondere 0 - 5 Gew.-% .-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere, beträgt.

Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, kationische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT® E100), Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymeren aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT® NE 30 D), Copolymeren aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID® B).

Geeignet sind auch anionische (Meth)acrylat-Copolymere, die zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure bestehen und bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Pharmazeutischer Wirkstoff

Die Mischung kann 0 bis 200 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Es sollen dabei solche pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe (pharmazeutischer Wirkstoffe) sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,
Antiallergika, Antiarrhythmika

Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,
Broncholytika/Antiasthmatika, Cholinergika, Corticoide (Interna),
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und
Transportproteine,
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Verfahrensschritt b)

Das (Meth)acrylat-Copolymer weist vor der Verarbeitung praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 1 Gew.-%, meist um die 2 Gew.-%, auf. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit angezogen wird.

Der Verfahrensschritt b) betrifft das Entgasen der Mischung aus Verfahrensschritt a) bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt 125 bis 155 °C, besonders bevorzugt 130 bis 140 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden

werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Entgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da das (Meth)acrylat-Copolymeren eine Glastemperatur im Bereich von 50 °C aufweist, können niedrigsiedende Bestandteile nicht durch einfaches Trocken bei erhöhter Temperatur entfernt werden, das das Copolymer dabei in ungewünschter Weise versintern oder verfilmen würde.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone oder durch Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt.

Bei der durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone wird das entgaste Extrudat unmittelbar in die Spritzgußmaschine, bzw in die Spritzgußform eingeleitet. Beim Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt die Entgasung in einer Vorkammer vor dem Einsprengen der Kunststoffschmelze in die Spritzgußform.

Die Mischung kann entweder unmittelbar in Schmelzeform einer Spritzgußanlage zugeführt werden oder bevorzugt zunächst abgekühlt und granuliert werden. Die Lagerung des Granulats sollte unter Bedingungen erfolgen, die eine erneute Wasseraufnahme gering halten, also z. B. nur kurzzeitig und/oder unter trockenen Lagerbedingungen.

Verfahrensschritt c)

Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C, bevorzugt 90 bis 150 °C, besonders bevorzugt 115 bis 145 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form. Die Temperaturangabe bezeichnet die maximal erreichte Temperatur in der heißesten Zone der verwendeten Spritzgußanlage.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 160 °C, insbesondere zwischen 100 °C und 150 °C und bei Drücken von 60 bis 400 bar, bevorzugt 80 bar bis 120 bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glastemperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 60°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß die vorliegende Mischung bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöhlung des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 15 KJ/m², bevorzugt von mindestens 18 KJ/m², besonders bevorzugt von mindestens 20 KJ/m² auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behältnis für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können z. B. in Bindemitteln enthaltene Wirkstoffe in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach werden die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöst amorpher Form (Solid Solution) vor.

Formkörper

Aufgrund des Verfahrensschrittes b) weisen, die im Verfahrensschritt c) erhaltenen spritzgegossenen Formkörper zumindest unmittelbar nach Herstellung einen sehr niedrigen Wassergehalt auf. Der nach der Methode „Karl Fischer“ an Probekörpern meßbare Wassergehalt liegt im Bereich kleiner 0,5 Gew.-%. Spätere Änderungen in Wassergehalt, etwa durch längere Lagerung der Formkörper in feuchter Atmosphäre, sind für die Erfindung nicht mehr von Relevanz, da ein niedriger Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C, womit in erster Linie Wasser bezeichnet werden soll, hauptsächlich für die störungsfreie Ausführung des Verfahrensschritts c) erforderlich ist.

Ein Maß für die Qualität des erhaltenen Formkörpers ist die sogenannte Alkalizahl. Die Alkalizahl ist ähnlich wie die Säurezahl definiert. Sie gibt an, wieviel mg Kaliumhydroxid (KOH) den basischen Gruppen in 1 g Polymer äquivalent sind. Sie wird bestimmt durch potentiometrische Titration entsprechend Ph.Eur.2.2.20 „Potentiometric Titration“ oder USP<541>. Als Einwaage wird eine Menge genommen, die 1 g eines Copolymeren mit 10 Gew.-% Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid entspricht, in einer Mischung aus 96 ml Eisessig und 4 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,1 N Perchlorsäure gegen Quecksilber(II)acetat (Zusatz von 5 ml einer 5%igen Lösung in Eisessig) titriert. Bei thermischer Schädigung des Polymeren in der Mischung sinkt die Alkalizahl im Vergleich zum einer nicht thermisch belasteten Mischung.

Unterschiede in der Alkalizahl von mehr als 0,5 können bereits thermische Schädigungen andeuten. Bei solch einer Schädigung ist zu befürchten, daß die retardierenden Eigenschaften in unakzeptabler Weise verändert sind.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sind spritzgegossene Formkörper erhältlich, die einen pharmazeutischen Wirkstoff unmittelbar enthalten können oder die z. B. in Form einer Kapsel einen später eingefüllten pharmazeutischen Wirkstoff umschließen können.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Acetylsalicylsäure, Ranitidin, Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifidipin, Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton, Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil, Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch verwendeten Salze.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe, die vorzugsweise im Darm und/oder Colon freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquillizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytostatika, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Betarezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumata, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympatomimetika, (Dmeprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, S-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate,

Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin, Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etafenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrase-
hemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Gink-
go, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofan-
trin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone,

Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclerivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefen- aminäsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxyfyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphe- nazon, Prostaglandine, Protonamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpine, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritona- vir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin,

Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetrazyzolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepe, Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiopramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Anti6strogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcyprotin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Viagra, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbine, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Beispiele besonders bevorzugter Wirkstoffe sind Analgetika, wie Tramadol oder Morphin, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, wie 5-Aminosalicylsäure, Corticosteroide, wie Budesonid, Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol, Virusstatika, wie Acyclovir, Lipidsenker, wie Simvastatin oder Pravastatin, H2-Blocker, wie

Ranitidin oder Famotidin, Antibiotika, wie Amoxicillin und/oder Clavulansäure, und ACE-Hemmer, wie Enalapril oder Amlodipin.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

BEISPIELE

Vergleichsbeispiel 1: (Temperatur zu hoch)

Entgasung und Herstellung der Mischung (Compound)

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 1,0 kg Talcum eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die gemessene Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 1/min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 15 % bezogen auf das Copolymer entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine Entgasungs-Öffnung im Extruderzylinder. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,09 Gew.-% bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt: Zone 1 (Einzugszone): 70°C, Zone 2: 120°C, Zone 3: 160°C, Zone 4: 160°C, Zone 5 (Düse): 130°C. Einspritzdruck: 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck: 5 bar. Werkzeugtemperatur: 17°C (gekühlt)

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil. Wegen der hohen Temperatur ist jedoch mit Schädigung des Polymeren zu rechnen.

Vergleichsbeispiel 2: (Kein Weichmacher)

Entgasung

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1, jedoch ohne Zugabe von Triethylcitrat als Weichmacher.

Spritzguss

Erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben. In Zone 3 und Zone 4 wurden Temperaturen von 120°C eingestellt.

Ergebnis: Es konnten keine geometrisch ausgeformten und gleichmäßigen Formkörper hergestellt werden. Die Ursache ist in der zu geringeren Fließfähigkeit des Polymer EUDRAGIT® RL 100.

Beispiel 3 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 120°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

An den erhaltenen Formkörpern wurde die Alkalizahl bestimmt. Die Alkalizahl ist ähnlich wie die Säurezahl definiert. Sie gibt an, wieviel mg Kaliumhydroxid (KOH) den basischen Gruppen in 1 g Polymer äquivalent sind. Sie wird bestimmt durch potentiometrische Titration entsprechend Ph.Eur.2.2.20 „Potentiometric Titration“ oder USP<541>. Als Einwaage wird eine Menge genommen, die 1 g EUDRAGIT® RL 100 entspricht, in einer Mischung aus 96 ml Eisessig und 4 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,1 N Perchlorsäure gegen Quecksilber(II)acetat (Zusatz von 5 ml einer 5%igen Lösung in Eisessig) titriert.

Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl (mg KOH/g Polymer) von 23.1 erhalten. Im Vergleich einem nicht durch Spritzgießverarbeitung thermisch belasteten Polymer EUDRAGIT® RL 100 zeigt sich ein vergleichbar gutes Ergebnis mit einer Alkalizahl von 22.9.

Vergleichsbeispiel 4: (kein Trockenstellmittel oder Formtrennmittel)

Entgasung und Herstellung des Compounds

Über eine gravimetrische Dosiereinrichtung wurde in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg EUDRAGIT® RL 100 pro h zudosiert. Mit einer Schneckendrehzahl von 120 U/min wurde das Granulat in den Extruder eingezogen und plastifiziert. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C.

Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer

Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 20% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird.

Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,1% bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Schon nach zwei Schüssen stellte man erhöhte Klebrigkeitsfestigkeit der Formlinge fest mit erschwerter Trennung aus der Form fest, so dass der Versuch abgebrochen werden musste.

Vergleichsbeispiel 5 (Temperatur zu hoch)

Entgasung und Herstellung des Compounds
Aus EUDRAGIT® RL 100-haltigen, entgasten Compound gemäß Beispiel 1.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4

jedoch Temperaturen von 170°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich Problemlos entformen und sind geometriestabil.

An den erhaltenen Formteilen wird nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode mittels Potentiometrie die Alkalizahl bestimmt.

Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl (mg KOH/g Polymer) von 22,3 erhalten. Zu Vergleichszwecke wurde ein nicht durch Spritzgießverarbeitung thermisch belastetes Polymer EUDRAGIT® RL 100 geprüft. Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl von 22,9 erhalten. Der Wert mag zwar dicht an der Analysengenauigkeit liegen, deuten jedoch die Probleme der thermischen Zersetzung oberhalb 160°C an, Insbesondere bei Dauerbetrieb ist auch bei dieser Temperatur mit stärkerer Schädigung zu rechnen

Beispiel 6 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 1,0 kg Talkum eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 20 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4

Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt unter 0,1% bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

Beispiel 7 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen Edelstahl-Mischer werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100, und 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RS 100 und 0,03 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckenendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 10 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4

Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,15 % bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

Beispiel 8 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 0,01 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 12,5 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine

weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,13% bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

Beispiel 9 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RS 100 und 0,003 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 10 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere

Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,04% bestimmt.

Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

- a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,
- b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und
- c) Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone oder durch Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt.
3. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.
4. Formkörper nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 15 KJ/m² aufweist.
5. Formkörper nach Anspruch 3 oder 4 dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe unmittelbar enthalten sind oder im Formkörper eingeschlossen sind.
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel handelt in der ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe eingeschlossen sind.
7. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper Bestandteil einer größeren Arzneiform oder in dieser enthalten ist.
8. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe, die unmittelbar enthalten sind oder im Formkörper eingeschlossen sind, im tierischen oder menschlichen Magen-Darmtrakt retardierend abgegeben werden können.

9. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Rantidin, Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifidipin, Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton, Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil, Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder deren pharmazeutisch verwendeten Salze unmittelbar enthalten oder im Formkörper eingeschlossen ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B29C45/00 B29C47/76 //B29K33:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B29C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 727 205 A (ROEHM GMBH) 21 August 1996 (1996-08-21) cited in the application column 7, line 22 -column 8, line 40 ---	1-9
A	US 4 705 695 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 10 November 1987 (1987-11-10) column 3, line 16 -column 4, line 56 column 6, line 14 - line 31; examples 1,6 ---	1
A	EP 0 316 760 A (BELLAND AG) 24 May 1989 (1989-05-24) column 9, last paragraph; claims 1,10,11 ---	1
A	EP 0 848 960 A (ROEHM GMBH) 24 June 1998 (1998-06-24) page 4, line 1 - line 49 ---	1
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2002

Date of mailing of the international search report

11/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Nieuwenhuize, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05041

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 01 43943 A (BREITENBACH JOERG ;BUEHRLE HANS (DE); HOFMANN JUERGEN (DE); KLENZ) 21 June 2001 (2001-06-21) page 8, line 24 page 9, line 9 -page 10, line 7 page 14, line 1 - line 23; claim 15 ---	1-9
P,A	DE 199 61 334 A (ROEHM GMBH & CO KG) 21 June 2001 (2001-06-21) column 3, line 1 -column 7, line 57; claim 1 ---	1-9
P,A	WO 01 39751 A (ASSMUS MANFRED ;BECKERT THOMAS (DE); FUCHS WOLFGANG (DE); HOESS WE) 7 June 2001 (2001-06-07) claims 1,3 -----	1,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05041

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0727205	A	21-08-1996	DE	29502547 U1	30-03-1995
			AT	201589 T	15-06-2001
			DE	59606972 D1	05-07-2001
			EP	0727205 A2	21-08-1996
			ES	2158155 T3	01-09-2001
			JP	8245422 A	24-09-1996
US 4705695	A	10-11-1987	DE	3421860 A1	02-01-1986
			DE	3426587 A1	30-01-1986
			AT	60230 T	15-02-1991
			CS	8503605 A2	15-03-1988
			DD	233940 A5	19-03-1986
			DE	3581428 D1	28-02-1991
			EP	0164669 A2	18-12-1985
			HU	39086 A2	28-08-1986
			HU	204188 B	30-12-1991
			JP	61001624 A	07-01-1986
EP 0316760	A	24-05-1989	DE	3738976 A1	24-05-1989
			AU	2566688 A	18-05-1989
			EP	0316760 A2	24-05-1989
			JP	1160614 A	23-06-1989
			ZA	8808518 A	26-07-1989
EP 0848960	A	24-06-1998	DE	19653605 A1	25-06-1998
			AT	216601 T	15-05-2002
			DE	59707099 D1	29-05-2002
			EP	0848960 A2	24-06-1998
			JP	10182439 A	07-07-1998
			US	6063399 A	16-05-2000
WO 0143943	A	21-06-2001	DE	19960494 A1	21-06-2001
			WO	0143943 A1	21-06-2001
DE 19961334	A	21-06-2001	DE	19961334 A1	21-06-2001
			AU	2364001 A	25-06-2001
			BG	105799 A	30-04-2002
			BR	0008258 A	11-12-2001
			WO	0143935 A2	21-06-2001
			EP	1150820 A1	07-11-2001
WO 0139751	A	07-06-2001	DE	19958007 A1	07-06-2001
			AU	2002801 A	12-06-2001
			BR	0007283 A	16-10-2001
			CN	1338927 T	06-03-2002
			WO	0139751 A1	07-06-2001
			EP	1175207 A1	30-01-2002
			TR	200102112 T1	21-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05041

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B29C45/00 B29C47/76 //B29K33:00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B29C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 727 205 A (ROEHM GMBH) 21. August 1996 (1996-08-21) in der Anmeldung erwähnt Spalte 7, Zeile 22 - Spalte 8, Zeile 40 ---	1-9
A	US 4 705 695 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 10. November 1987 (1987-11-10) Spalte 3, Zeile 16 - Spalte 4, Zeile 56 Spalte 6, Zeile 14 - Zeile 31; Beispiele 1,6 ---	1
A	EP 0 316 760 A (BELLAND AG) 24. Mai 1989 (1989-05-24) Spalte 9, letzter Absatz; Ansprüche 1,10,11 ---	1
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. September 2002

11/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Nieuwenhuize, O

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05041
--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 848 960 A (ROEHM GMBH) 24. Juni 1998 (1998-06-24) Seite 4, Zeile 1 - Zeile 49 ----	1
P,A	WO 01 43943 A (BREITENBACH JOERG ; BUEHRLE HANS (DE); HOFMANN JUERGEN (DE); KLENZ) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Seite 8, Zeile 24 Seite 9, Zeile 9 -Seite 10, Zeile 7 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 23; Anspruch 15 ----	1-9
P,A	DE 199 61 334 A (ROEHM GMBH & CO KG) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Spalte 3, Zeile 1 -Spalte 7, Zeile 57; Anspruch 1 ----	1-9
P,A	WO 01 39751 A (ASSMUS MANFRED ; BECKERT THOMAS (DE); FUCHS WOLFGANG (DE); HOESS WE) 7. Juni 2001 (2001-06-07) Ansprüche 1,3 -----	1,3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05041

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0727205	A	21-08-1996		DE 29502547 U1 AT 201589 T DE 59606972 D1 EP 0727205 A2 ES 2158155 T3 JP 8245422 A	30-03-1995 15-06-2001 05-07-2001 21-08-1996 01-09-2001 24-09-1996
US 4705695	A	10-11-1987		DE 3421860 A1 DE 3426587 A1 AT 60230 T CS 8503605 A2 DD 233940 A5 DE 3581428 D1 EP 0164669 A2 HU 39086 A2 HU 204188 B JP 61001624 A	02-01-1986 30-01-1986 15-02-1991 15-03-1988 19-03-1986 28-02-1991 18-12-1985 28-08-1986 30-12-1991 07-01-1986
EP 0316760	A	24-05-1989		DE 3738976 A1 AU 2566688 A EP 0316760 A2 JP 1160614 A ZA 8808518 A	24-05-1989 18-05-1989 24-05-1989 23-06-1989 26-07-1989
EP 0848960	A	24-06-1998		DE 19653605 A1 AT 216601 T DE 59707099 D1 EP 0848960 A2 JP 10182439 A US 6063399 A	25-06-1998 15-05-2002 29-05-2002 24-06-1998 07-07-1998 16-05-2000
WO 0143943	A	21-06-2001		DE 19960494 A1 WO 0143943 A1	21-06-2001 21-06-2001
DE 19961334	A	21-06-2001		DE 19961334 A1 AU 2364001 A BG 105799 A BR 0008258 A WO 0143935 A2 EP 1150820 A1	21-06-2001 25-06-2001 30-04-2002 11-12-2001 21-06-2001 07-11-2001
WO 0139751	A	07-06-2001		DE 19958007 A1 AU 2002801 A BR 0007283 A CN 1338927 T WO 0139751 A1 EP 1175207 A1 TR 200102112 T1	07-06-2001 12-06-2001 16-10-2001 06-03-2002 07-06-2001 30-01-2002 21-03-2002